

エイディップ：アドヘレンスジャンクションに局在するアフアディン，アルファーアクチニン結合蛋白質

| | |
|-----|---|
| 著者 | 浅田 成紀 |
| 号 | 2044 |
| 発行年 | 2004 |
| URL | http://hdl.handle.net/10097/22589 |

氏 名（本籍）
あさ だ まさ のり
浅 田 成 紀

学位の種類 博士（医学）

学位記番号 医博第 2044 号

学位授与年月日 平成 16 年 3 月 25 日

学位授与の条件 学位規則第4条第1項該当

研 究 科 専 攻 東北大学大学院医学系研究科
 (博士課程) 医科学専攻

学位論文題目 ADIP, a novel afadin-and α -actinin-binding protein localized at cell-cell adherens Junctions
(エイディップ：アドヘレンスジャンクションに局在するアファディン，アルファークチニン結合蛋白質)

(主 查)

論文審査委員 教授 佐々木 英 忠 教授 松 野 正 紀

教授 佐藤 靖 史

論文内容要旨

細胞極性の発達している上皮細胞の細胞間接着には、形態学的に特徴的なタイトジャンクション (TJ) やアドヘレンスジャンクション (AJ) がある。AJ にカドヘリン-カテニン系と異なる新しい細胞接着機構ネクチン-アフアディン系がある。ネクチンはイムノグロブリンスーパーファミリーの接着分子で、F-アクチン結合タンパク質アフアディンを介してアクチン細胞骨格と連結している。ネクチン-アフアディン系はカドヘリン-カテニン系などの AJ 構成因子、JAM などの TJ 構成因子を細胞間接着部位にリクルートすることができ、またアフアディン欠損マウスでは AJ および TJ の形成が障害されていることから、ネクチン-アフアディン系は細胞間接着形成に重要な役割を果たすと考えられている。今回、私はネクチン-アフアディン系による細胞間接着形成の分子機構を解明する目的で、two-hybrid 法を用いてアフアディンと相互作用する新規タンパク質エイディップを同定した。エイディップは 615 アミノ酸のタンパク質でマウス組織のノーザンブロットでは多くの組織に存在した。小腸上皮の AJ においてネクチン-アフアディン系とともに共局在した。また、エイディップはセルーマトリックス接着部位には存在しなかった。さらに、エイディップはアルファアクチニンとも結合していた。これらのことより、エイディップは細胞間接着の AJ においてアフアディン、アルファアクチニンを介してネクチン-アフアディン系とカドヘリン-カテニン系を結合させていると考えられた。

審 査 結 果 の 要 旨

細胞極性の発達している上皮細胞の細胞間接着には、形態学的に特徴的なタイトジャンクション (TJ) やアドヘレンスジャンクション (AJ) がある。AJ にカドヘリン-カテニン系と異なる新しい細胞接着機構ネクチン-アファディン系がある。ネクチンはイムノグロブリンスーパーファミリーの接着分子で、F-アクチン結合タンパク質アファディンを介してアクチン細胞骨格と連結している。ネクチン-アファディン系はカドヘリン-カテニン系などの AJ 構成因子、JAM などの TJ 構成因子を細胞間接着部位にリクルートすることができ、またアファディン欠損マウスでは AJ および TJ の形成が障害されていることから、ネクチン-アファディン系は細胞間接着形成に重要な役割を果たすと考えられている。臨床においては、細胞間接着は癌の浸潤、転移に重要である。これまでに細胞間接着カドヘリン-カテニン系の異常が転移した胃癌症例の 30~50% に認められており、肺癌においても同様に報告されている。しかし、アファディンの機能については十分に解明されておらず、本研究においてその機能について新しい知見を示している。

アファディンの機能を解明するため、酵母を用いアファディンと特異的に結合するエイディップ (ADIP) を単離同定している。分子生物学的にその結合、局在について十分に検討されている。また、ADIP はアファディンに結合するだけでなく、カドヘリン-カテニン系に結合するアルファ-アクチニンとも結合する。アファディンがカドヘリン-カテニン系を ADIP とアルファ-アクチニンを介して結合していることが示されている。これらは細胞間接着における基礎研究であり、独創性も十分である。本研究は学位に値する。